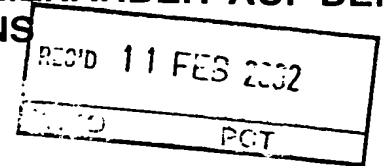


VERTRAG ÜBER DIE INTERNATIONALE ZUSAMMENARBEIT AUF DEM GEBIET DES PATENTWESENS

PCT

INTERNATIONALER VORLÄUFIGER PRÜFUNGSBERICHT

(Artikel 36 und Regel 70 PCT)



| | | |
|--|--|---|
| Aktenzeichen des Anmelders oder Anwalts 99/19 PH Ba | WEITERES VORGEHEN siehe Mitteilung über die Übersendung des internationalen vorläufigen Prüfungsberichts (Formblatt PCT/IPEA/416) | |
| Internationales Aktenzeichen PCT/EP00/09392 | Internationales Anmeldedatum (Tag/Monat/Jahr) 26/09/2000 | Prioritätsdatum (Tag/Monat/Tag) 30/09/1999 |
| Internationale Patentklassifikation (IPK) oder nationale Klassifikation und IPK A61K31/57 | | |
| Anmelder ASTA MEDICA AG et al. | | |

- Dieser internationale vorläufige Prüfungsbericht wurde von der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde erstellt und wird dem Anmelder gemäß Artikel 36 übermittelt.
- Dieser BERICHT umfaßt insgesamt 6 Blätter einschließlich dieses Deckblatts.


☒ Außerdem liegen dem Bericht ANLAGEN bei; dabei handelt es sich um Blätter mit Beschreibungen, Ansprüchen und/oder Zeichnungen, die geändert wurden und diesem Bericht zugrunde liegen, und/oder Blätter mit vor dieser Behörde vorgenommenen Berichtigungen (siehe Regel 70.16 und Abschnitt 607 der Verwaltungsrichtlinien zum PCT).

 Diese Anlagen umfassen insgesamt 2 Blätter.

3. Dieser Bericht enthält Angaben zu folgenden Punkten:

- I ☒ Grundlage des Berichts
- II ☐ Priorität
- III ☐ Keine Erstellung eines Gutachtens über Neuheit, erfinderische Tätigkeit und gewerbliche Anwendbarkeit
- IV ☐ Mangelnde Einheitlichkeit der Erfindung
- V ☒ Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung
- VI ☐ Bestimmte angeführte Unterlagen
- VII ☐ Bestimmte Mängel der internationalen Anmeldung
- VIII ☐ Bestimmte Bemerkungen zur internationalen Anmeldung

**CORRECTED
VERSION**

| | |
|--|--|
| Datum der Einreichung des Antrags 21/02/2001 | Datum der Fertigstellung dieses Berichts 07.02.2002 |
| Name und Postanschrift der mit der internationalen vorläufigen Prüfung beauftragten Behörde:  Europäisches Patentamt D-80298 München Tel. +49 89 2399 - 0 Tx: 523656 epmu d Fax: +49 89 2399 - 4465 | Bevollmächtigter Bediensteter Blott, C Tel. Nr. +49 89 2399 7538 |



I. Grundlage des Berichts

1. Hinsichtlich der **Bestandteile** der internationalen Anmeldung (*Ersatzblätter, die dem Anmeldeamt auf eine Aufforderung nach Artikel 14 hin vorgelegt wurden, gelten im Rahmen dieses Berichts als "ursprünglich eingereicht" und sind ihm nicht beigelegt, weil sie keine Änderungen enthalten (Regeln 70.16 und 70.17)*):
Beschreibung, Seiten:

1-13 ursprüngliche Fassung

Patentansprüche, Nr.:

1-9 eingegangen am 29/10/2001 mit Schreiben vom 29/10/2001

2. Hinsichtlich der **Sprache**: Alle vorstehend genannten Bestandteile standen der Behörde in der Sprache, in der die internationale Anmeldung eingereicht worden ist, zur Verfügung oder wurden in dieser eingereicht, sofern unter diesem Punkt nichts anderes angegeben ist.

Die Bestandteile standen der Behörde in der Sprache: zur Verfügung bzw. wurden in dieser Sprache eingereicht; dabei handelt es sich um

- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen Recherche eingereicht worden ist (nach Regel 23.1(b)).
- ☐ die Veröffentlichungssprache der internationalen Anmeldung (nach Regel 48.3(b)).
- ☐ die Sprache der Übersetzung, die für die Zwecke der internationalen vorläufigen Prüfung eingereicht worden ist (nach Regel 55.2 und/oder 55.3).

3. Hinsichtlich der in der internationalen Anmeldung offenbaren **Nucleotid- und/oder Aminosäuresequenz** ist die internationale vorläufige Prüfung auf der Grundlage des Sequenzprotokolls durchgeführt worden, das:

- ☐ in der internationalen Anmeldung in schriftlicher Form enthalten ist.
- ☐ zusammen mit der internationalen Anmeldung in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in schriftlicher Form eingereicht worden ist.
- ☐ bei der Behörde nachträglich in computerlesbarer Form eingereicht worden ist.
- ☐ Die Erklärung, daß das nachträglich eingereichte schriftliche Sequenzprotokoll nicht über den Offenbarungsgehalt der internationalen Anmeldung im Anmeldezeitpunkt hinausgeht, wurde vorgelegt.
- ☐ Die Erklärung, daß die in computerlesbarer Form erfassten Informationen dem schriftlichen Sequenzprotokoll entsprechen, wurde vorgelegt.

4. Aufgrund der Änderungen sind folgende Unterlagen fortgefallen:

- ☐ Beschreibung, Seiten:
- ☐ Ansprüche, Nr.:
- ☐ Zeichnungen, Blatt:

5. ☐ Dieser Bericht ist ohne Berücksichtigung (von einigen) der Änderungen erstellt worden, da diese aus den angegebenen Gründen nach Auffassung der Behörde über den Offenbarungsgehalt in der ursprünglich eingereichten Fassung hinausgehen (Regel 70.2(c)).

(Auf Ersatzblätter, die solche Änderungen enthalten, ist unter Punkt 1 hinzuweisen; sie sind diesem Bericht beizufügen).

6. Etwaige zusätzliche Bemerkungen:

V. Begründete Feststellung nach Artikel 35(2) hinsichtlich der Neuheit, der erfinderischen Tätigkeit und der gewerblichen Anwendbarkeit; Unterlagen und Erklärungen zur Stützung dieser Feststellung

1. Feststellung

| | | |
|--------------------------------|-----------------|-----|
| Neuheit (N) | Ja: Ansprüche | 1-9 |
| | Nein: Ansprüche | |
| Erfinderische Tätigkeit (ET) | Ja: Ansprüche | |
| | Nein: Ansprüche | 1-9 |
| Gewerbliche Anwendbarkeit (GA) | Ja: Ansprüche | 1-9 |
| | Nein: Ansprüche | |

2. Unterlagen und Erklärungen
siehe Beiblatt

ZU PUNKT V

1. a) Es wird auf die folgenden Dokumente, die im internationalen Recherchenbericht angegeben wurden, verwiesen:

D1: RESPIRATORY MEDICINE, Bd. 91, Nr. 10, 1997, Seiten 587-591

D2: THORAX, Bd. 52, Nr. 6, 1997, Seiten 535-539

D3: US 5 830 490

D4: WO 00 28979

b) Gemäß D1 sind langwirksame β_2 -Agonisten, wie z.B. **Salmeterol** und **Formoterol**, Bronchospasmolytika, die als **Inhalation** zur **Asthmatherapie** immer in Kombination mit **Corticosteroiden** eingesetzt werden sollten. Kurzwirksame β_2 -Agonisten, wie z.B. **Salbutamol**, können zusätzlich verabreicht werden (s. Zusammenfassung; S.587 Introduction; S.589 rechte Spalte 4. Absatz; S.590 Conclusion). Als Corticosteroide werden **Beclomethason dipropionat**, **Budesonid** und **Fluticason propionat** genannt (s. S.588, linke Spalte, Zeilen 1-2; S.589, rechte Spalte, Zeile 19). Loteprednol wird nicht erwähnt.

c) Die in D2 beschriebene klinische Studie zeigt, daß die zusätzliche **Inhalation** des langwirksamen β_2 -Agonisten **Formoterol** mit inhalierten **Corticosteroiden** die Symptome bei **Asthmapatienten** verbessert (s. Abstract; S.536 Subjects; S.538 Discussion). Loteprednol wird nicht erwähnt. D2 gibt nicht an welche Corticosteroide verwendet wurden.

d) D3 beschreibt ein System, das die kombinierte Anwendung eines Aerosol mit einem oralen Arzneimittel optimiert. Das System kann zur Behandlung z.B. von **Rhinitis**, **Bronchitis** und **Asthma** verwendet werden (s. Abstract und Spalte 4, Zeile 7). **Corticosteroide**, wie z.B. Beclomethason, und **bronchienerweiternd adrenergische Agonisten**, wie z.B. **Albuterol**, können beispielsweise lokal im Respirationstrakt in Form eines Aerosols verwendet wird (s. Example 4). Die Verbindungen Loteprednol, Salbutamol, Reproterol, Salmeterol, Formoterol werden nicht erwähnt.

2. Neuheit

- a) Pharmazeutische Zubereitungen enthaltend, getrennt oder zusammen, Loteprednol o. einem pharmazeutisch verträglichen Ester davon und mindestens

einem β_2 -Adrenozeptor-Agonist, zur Verabreichung als Inhalation sind in keinem der Dokumente D1-3 offenbart. Daher ist **der Gegenstand des unabhängigen Anspruchs 1 und der abhängigen Ansprüche 2-6 neu** im Sinne von Art. 33(2) PCT.

b) Punkt 2.a) gilt ebenfalls für die **Ansprüche 7, 8 und 9**, die alle eine Kombination von Loteprednol mit einem β_2 -Adrenozeptor-Agonisten betreffen (Art. 33(2) PCT).

3. Erfinderische Tätigkeit

Gemäß D1 (vgl. Punkt 1.b)), das als nächstliegender Stand der Technik gegenüber dem Gegenstand des Anspruchs 1 angesehen wird, sind langwirksame β_2 -Agonisten, wie z.B. **Salmeterol und Formoterol**, Bronchospasmolytika, die als **Inhalation** zur **Asthmatherapie** immer in Kombination mit **Corticosteroiden** eingesetzt werden sollten. Kurzwirksame β_2 -Agonisten, wie z.B. **Salbutamol**, können zusätzlich verabreicht werden. Als Corticosteroide werden **Beclomethason dipropionat, Budesonid und Fluticason propionat** genannt.

Der Gegenstand des Anspruchs 1 unterscheidet sich von D1 dadurch, daß das Soft-Steroid **Loteprednol** und/oder ein pharmazeutisch verträglicher Ester davon **als Corticosteroid eingesetzt wird**.

Die mit der vorliegenden Erfindung zu lösende Aufgabe kann somit in der Behandlung von **Bronchialasthma** gesehen werden.

Ausgehend von D1, alleine oder in Verbindung mit einem der o.g. Dokumente, ist es für den Fachmann nicht ableitbar, daß **Loteprednol, ein Soft-Steroid das zur Asthmatherapie offensichtlich noch nicht eingesetzt worden ist**, in Kombination mit einem β_2 -Agonisten bei Asthma bronchiale wirksam ist.

Allerdings hat der Anmelder die beanspruchte Anwendung der Wirkstoffe in der Behandlung von **Allergien und Atemwegserkrankungen** nicht ausreichend belegt. Gemäß der Beschreibung erfolgt die Verabreichung der Wirkstoffe als **Inhalation** (s. S. 3, letzter Absatz). Auch in den in-vivo Untersuchungen wurden die Wirkstoffe **intrapulmonal** verabreicht (s. S. 5). Die Zubereitungen der vorliegenden Anmeldung wurden offensichtlich für die Behandlung von **Asthma bronchiale** entwickelt (s. S. 4, Z. 4 u. S. 4-5).

Es ist nicht glaubhaft, daß die Wirkstoffe der vorliegenden Anmeldung zur Therapie **jeglicher Arten von Allergien**, wie z.B. Kontaktallergien, bzw. **sämtlicher Arten von Atemwegserkrankungen** wirksam sind und für **weitere Formen der Anwendung** geeignet sind.

Für den Gegenstand des Anspruchs 1, der abhängigen Ansprüche 2-6, sowie der Ansprüche 7-9 kann somit kein abschließendes Gutachten über die erfinderische Tätigkeit erstellt werden (Art. 33(3) PCT).

4. Gewerbliche Anwendbarkeit

Für die Beurteilung der Frage, ob der Gegenstand der vorliegenden Ansprüche 1-7, 9 gewerblich anwendbar ist, gibt es in den PCT-Vertragsstaaten keine einheitlichen Kriterien. Die Patentierbarkeit kann auch von der Formulierung der Ansprüche abhängen. Das EPA beispielsweise erkennt den Gegenstand von Ansprüchen, die auf die medizinische Anwendung einer Verbindung gerichtet sind, nicht als gewerblich anwendbar an; es können jedoch Ansprüche zugelassen werden, die auf eine bekannte Verbindung zur erstmaligen medizinischen Anwendung und die Verwendung einer solchen Verbindung zur Herstellung eines Arzneimittels für eine neue medizinische Anwendung gerichtet sind.

PCT/EP00/09392

Patentansprüche

1. Pharmazeutische Zubereitung enthaltend, getrennt oder zusammen, eine wirksame Menge an (i) Loteprednol oder einem pharmazeutisch verträglichen Ester davon und (ii) mindestens einem β_2 -Adrenozeptor-Agonisten für die simultane, sequentielle oder separate Verabreichung durch Inhalation bei der Behandlung von Atemwegserkrankungen bei Säugetieren.
2. Pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 1, dadurch gekennzeichnet, daß es sich bei dem pharmazeutisch verträglichen Ester des Loteprednols um Loteprednol Etabonat handelt.
3. Pharmazeutische Zubereitung nach Anspruch 1 oder 2, dadurch gekennzeichnet, daß der β_2 -Adrenozeptor-Agonist aus der Gruppe bestehend aus Salbutamol, Reproterol, Salmeterol, Formoterol und deren pharmazeutisch verträglichen Salze ausgewählt ist.
4. Pharmazeutische Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß sie (i) Loteprednol und (ii) Formoterol enthält.
5. Pharmazeutische Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß sie (i) Loteprednol und (ii) Salmeterol enthält.
6. Pharmazeutische Zubereitung nach einem der Ansprüche 1 bis 3, dadurch gekennzeichnet, daß sie (i) Loteprednol und (ii) Reproterol enthält.

7. Arzneimittel zur Behandlung von Allergien und/oder Atemwegserkrankungen, enthaltend eine wirksame Menge an (i) Loteprednol und (ii) mindestens einem β_2 -Adrenozeptor-Agonisten, gegebenenfalls zusammen mit üblichen Hilfs- oder Trägerstoffen zur simultanen, sequentiellen oder separaten Verabreichung.
8. Verfahren zur Herstellung eines Arzneimittels zur Behandlung von Allergien und/oder Atemwegserkrankungen, enthaltend den Wirkstoff Loteprednol und mindestens einen β_2 -Adrenozeptor-Agonisten, dadurch gekennzeichnet, daß man Loteprednol und den β_2 -Adrenozeptor-Agonisten oder die β_2 -Adrenozeptor-Agonisten, einzeln oder zusammen, gegebenenfalls zusammen mit üblichen Hilfs- oder Trägerstoffen, vermischt und die so erhaltene Mischung in geeignete Darreichungsformen überführt.
9. Verwendung der Kombination aus Loteprednol und mindestens einem β_2 -Adrenozeptor-Agonisten zur Herstellung eines Arzneimittels zur simultanen, sequentiellen oder separaten Behandlung von Allergien und/oder Atemwegserkrankungen.

9596